

## СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Миненкова Т.А., Яковлева А.В.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: [irbryanceva@yandex.ru](mailto:irbryanceva@yandex.ru)

Одной из основных проблем современной клинической нефрологии является рост распространенности гломерулопатий в детском возрасте, склонность патологического ренального процесса к прогрессированию, развитию необратимых изменений, приводящих к хронической почечной недостаточности и инвалидизации пациентов детского возраста. В данной работе изучались особенности гуморального иммунитета при остром и хроническом течении гломерулонефрита у детей. Установлено, что развитие острого гломерулонефрита характеризуется гиперпродукцией иммуноглобулинов А, М, G, купирующихся к концу первого года. В отличие от острого, при хроническом гломерулонефрите в периоде манифестации отмечаются более выраженные и стойкие в динамике иммунные нарушения, характеризующиеся повышенным содержанием иммуноглобулинов А и G и сохраняющиеся в течение первого года от начала заболевания. Исходя из результатов, можно рекомендовать использовать выявленные показатели в качестве предикторов хронического течения гломерулонефрита у детей.

Ключевые слова: гломерулонефрит, гуморальный иммунитет, дети, прогноз.

## HUMORAL IMMUNITY STATE IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

Zhiznevskaya I.I., Khmelevskaya I.G., Razyinkova N.S., Minenkova T.A., Iakovleva A.V.

Kursk state Medical University, Kursk, e-mail: [irbryanceva@yandex.ru](mailto:irbryanceva@yandex.ru)

One of the main problems of modern clinical Nephrology is the increase in the prevalence of glomerulopathy in childhood, the tendency of renal pathological process to progress and develop irreversible changes that lead to chronic kidney disease and disability in pediatric patients. This research examined the features of humoral immunity in acute and chronic course of Glomerulonephritis in children. It was found that the development of acute Glomerulonephritis is characterized by the overproduction of immunoglobulins (A), M, (G) docked at the end of the first year. In contrast to acute, chronic glomerulonephritis in period demonstrations marked a pronounced and persistent in the dynamics of immune disorders characterized by increased content of immunoglobulin A and G, and continuing during the first year of onset. Based on the results, we can recommend the use of indicators identified as predictors of chronicity of glomerulonephritis in children.

Keywords: glomerulonephritis, humoral immunity, children, forecast.

Одной из основных проблем современной клинической нефрологии является рост распространенности гломерулопатий в детском возрасте, склонность патологического ренального процесса к прогрессированию, развитию необратимых изменений, приводящих к хронической почечной недостаточности и инвалидизации пациентов [4]. В последние годы среди гломерулонефритов (ГН), манифестирующих в детском возрасте, отмечается существенное увеличение частоты развития хронических форм [4; 5]. В науке и практике окончательно не решен вопрос, трансформируется ли острый гломерулонефрит (ОГН) в хронический (ХГН) или иммунопатологический процесс имеет первично хроническое течение.

Патогенетические аспекты данного заболевания достаточно сложны и парадоксально сочетают в себе выраженные иммунологические изменения, затрагивающие как

гуморальное, так и клеточное звено иммунной системы, цитокиновые регулирования [9]. Однако нет единого мнения о роли отдельных иммунных нарушений в механизмах формирования острого и хронического варианта ГН, возникших в детском и подростковом возрасте, остаются недостаточно изученными факторы риска, модификация которых позволила бы снизить темпы прогрессирования при хроническом течении данной патологии у детей.

По имеющимся данным, гломерулонефрит рассматривают как иммуноопосредованное заболевание почек с диффузным пролиферативно-экссудативным поражением клубочкового аппарата почек, обусловленным дисбалансом регуляторных механизмов иммунокомпетентных клеток и клеток почечного клубочка с вовлечением в патологический процесс других компонентов почечной ткани [9]. Несмотря на то что роль основных классов иммуноглобулинов (Ig) в развитии ГН в настоящее время не вызывает сомнений, в доступной литературе относительно небольшое число публикаций, посвященных исследованию Ig при ГН.

Имуноглобулины относятся к особым гуморальным факторам иммунитета, они специфически распознают самые разнообразные антигены и гаптены, взаимодействуют с другими иммунокомпетентными клетками, имеющими к ним соответствующие рецепторы, активируют систему комплемента [2]. Экспериментальные модели исследования биоптатов почки человека при ГН констатируют наличие депозитов иммуноглобулинов и компонентов комплемента в гломерулах [8].

Антитела класса IgM относятся к «ранним», по структуре являются наиболее крупномолекулярными, слабоспецифичными, могут связывать сразу пять молекул антигена. Это ведет к образованию крупных ИК и способствует более быстрому выведению АГ из циркуляции, а также предотвращает возможность их прикрепления к клеткам и инициации патологического процесса. Известно, что агглютинирующая и комплементсвязывающая способности IgM в сотни раз выше, чем у IgG. Согласно литературным данным, повышение концентрации IgM в сыворотке крови нередко отмечается при остром ГН либо обострении хронического ГН [7; 8].

IgG являются основными антителами вторичного иммунного ответа. За счет активации комплемента, опсонизации и активации фагоцитоза реализуют свою основную биологическую функцию - защиту организма от возбудителей и продуктов их жизнедеятельности. Обладая высокой специфичностью, они активно участвуют в иммунном ответе и одновременно регулируют его за счет других гуморальных и клеточных факторов, определяя в конечном итоге его полноценность. По данным некоторых исследователей, падение концентрации IgG в крови и увеличение уровня их экскреции с мочой при ГН у

взрослых является прогностически неблагоприятным симптомом и свидетельствует о хроническом течении ГН [1; 5]. В некоторых работах выявлено значительное снижение IgG и повышение уровня IgM в сыворотке крови больных ОГН и у больных в фазе обострения хронического ГН, с нормализацией этих показателей в период ремиссии [10]. В то же время сведения об уровне IgA при разных формах ГН остаются противоречивыми.

В клинических исследованиях, проводимых у взрослых, установлено, что в основе гломерулярных повреждений лежит активация В-лимфоцитов и синтез аутоантител. Предполагают, что у пациентов взрослого возраста уровень иммуноглобулинов сыворотки крови может коррелировать с клиническими проявлениями ГН, а не с морфологической формой заболевания [4]. Однако, несмотря на доказанную роль гуморальных факторов иммунитета (иммуноглобулинов, В-лимфоцитов) в развитии воспаления в почках, степень участия и значимые патогенетические механизмы реализации их эффекта, особенно в детском возрасте, остаются мало изученными.

Все вышеизложенное обосновывает актуальность комплексного подхода к исследованию клинко-иммунологического статуса с позиции не только своевременной диагностики, но и возможности прогнозирования дальнейшего характера течения с целью определения патогенетически обоснованного лечения даже на ранних сроках заболевания.

**Цель исследования** – изучить особенности гуморального звена иммунитета при различных вариантах гломерулопатий у детей.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследование было включено 139 пациентов детского возраста, находившихся на лечении в нефрологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Курска с 2000 по 2012 г. Критериями включения являлись: дети с впервые возникшими проявлениями гломерулопатий в возрасте от 7 до 16 лет (75 мальчиков и 64 девочки), госпитализированные в период манифестации заболевания, не имеющие нефротического синдрома, сопутствующей соматической и наследственной патологии, затрудняющей или делающей невозможной постановку диагноза и интерпретацию лабораторных показателей. Критерии исключения: дети с отсутствием катамнестических сведений, наличие сопутствующих хромосомных аномалий, острых инфекционных процессов, системных заболеваний, наличие нефротического синдрома, отказ от участия в исследовании.

Контрольную группу составили 20 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Здоровыми считали детей без каких-либо признаков патологии внутренних органов, не имеющих хронических очагов инфекции, не болевших вирусными или острыми бактериальными инфекциями в течение последнего месяца, с нормальными анализами крови

и мочи. Родители пациентов дали информированное согласие на включение в исследование. Разрешение этического комитета на проведение исследования получено.

Во всех случаях проводился ретроспективный и проспективный анализ первичной медицинской документации (амбулаторная карта больного, история болезни стационарного больного). При этом пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее клинико-anamнестическую оценку, а также гематологические, биохимические показатели, иммунный статус.

Лечение больных обеих групп в дебюте ГН осуществлялось с учетом существующих рекомендаций и включало базисную терапию (режим, диету, антибиотики), патогенетические (антикоагулянты, дезагреганты) и симптоматические средства (мочегонные, гипотензивные). Непосредственная эффективность лечения оценивалась как: хорошая - отсутствие протеинурии при нормальной или минимальной эритроцитурии; удовлетворительная - отсутствие протеинурии при умеренной эритроцитурии или наличие минимальной протеинурии при минимальной или умеренной эритроцитурии; низкая - присутствие минимальной протеинурии при выраженной эритроцитурии или наличие умеренной протеинурии.

В исследовании все пациенты с гломерулопатиями были госпитализированы в первые  $3,0 \pm 0,82$  дня от момента появления клинической симптоматики. Оценка клинического статуса, лабораторных и иммунологических параметров проводили при включении пациентов в исследование (на момент дебюта заболевания), через 45 дней и через 12 месяцев от момента манифестации ГН. По окончании 12 месяцев наблюдения ретроспективно дети были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания. При наличии мочевого синдрома более одного года диагностировали хронический гломерулонефрит.

Клиническая форма заболевания устанавливалась на основании классификации, принятой на Всесоюзном симпозиуме в г. Виннице (1976). Таким образом, из 139 наблюдавшихся детей у 103 (74,1%) было отмечено клиническое выздоровление - острый гломерулонефрит, а у 36 (25,9%) пациентов в последующем сформировался хронический гломерулонефрит.

Оценку содержания показателей гуморального иммунитета: уровень CD20 (В-лимфоцитов) определяли непрямым иммунопероксидазным методом с использованием моноклональных антител (ОО «Сорбент», г. Москва). Концентрацию IgA, IgM, IgG исследовали методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965).

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления средней арифметической (M) и среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ) с помощью программных комплексов STATISTICA 6.0. Достоверность различий сравниваемых

показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента [3]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Несмотря на то что, по данным литературы, реакции гуморального иммунитета играют немаловажную роль в развитии гломерулонефрита, степень участия и ведущие патогенетические механизмы реализации эффекта иммуноглобулинов и В-лимфоцитов, особенно в детском возрасте, до сих пор остаются недостаточно изученными. В связи с этим мы исследовали уровень В-лимфоцитов (CD20+), концентрацию IgA, IgM и IgG в периферической крови, так как последние являются конечным продуктом В-клеток, что позволило оценить В-систему иммунитета как с количественной, так и с функциональной стороны.

#### Иммунные нарушения в периоде манифестации гломерулонефрита у детей

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа	Острый гломерулонефрит	Хронический гломерулонефрит
		1	2	3
CD20 <sup>+</sup> -лимфоциты	%	14,73±3,33	9,10±0,83 <sup>*1</sup>	7,40±0,67 <sup>*1,2</sup>
	10 <sup>9</sup> /л	0,38±0,04	0,15±0,01 <sup>*1</sup>	0,20±0,02 <sup>*1,2</sup>
IgA	г/л	1,15±0,09	1,56±0,14 <sup>*1</sup>	2,09±0,19 <sup>*1,2</sup>
IgG	г/л	11,06±1,08	15,47±1,14 <sup>*1</sup>	18,93±1,60 <sup>*1,2</sup>
IgM	г/л	1,45±0,15	1,94±0,21 <sup>*1</sup>	2,84±0,25 <sup>*1,2</sup>

**Примечание:** \* - ( $p < 0,05$ ); цифра рядом со звездочкой указывает на группу, по отношению к которой различия достоверны.

Гуморальное звено иммунитета в начальном периоде и острого, и хронического гломерулонефрита характеризовалось снижением относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов и повышением уровня всех трех основных классов иммуноглобулинов - IgA, IgG, IgM. При этом у пациентов с острым гломерулонефритом абсолютное число CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов оказалось снижено в 2,5 раза, а у детей с хроническим течением ГН - в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (таблица), что, возможно, связано с дифференцировкой В-клеток в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины, и их последующей миграцией в очаг иммунопатологического процесса в почечной ткани.

Содержание IgA при остром течении заболевания было в 1,4 раза, а при хроническом гломерулонефрите - в 1,8 раза выше контрольного значения ( $p < 0,05$ ) (таблица).

Концентрация IgG у больных с острым гломерулонефритом увеличивалась в 1,4 раза, у пациентов с хроническим течением ГН - в 1,7 раза по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ) (таблица).

Уровень IgM в группе с последующим клиническим выздоровлением повышался незначительно, а при хроническом течении заболевания его содержание в 2,0 раза превышало контрольные показатели и в 1,5 раза концентрацию этого иммуноглобулина у пациентов с ОГН ( $p < 0,05$ ) (таблица).

Учитывая выявленные нарушения, интерес представляло дальнейшее исследование показателей иммунного статуса у детей с острым и хроническим гломерулонефритом в динамике - через 45 дней и через 12 месяцев от момента манифестации клинической симптоматики.

В результате было установлено, что через 45 дней от момента клинической манифестации гломерулонефрита исходно сниженный уровень CD20+-лимфоцитов практически нормализовался и при остром, и при хроническом гломерулонефрите. Концентрация всех классов иммуноглобулинов в группе с дальнейшим клиническим выздоровлением снижалась. При этом содержание IgA и IgM достигало показателя здоровых детей, а IgG - существенно не менялось, оставаясь в 1,3 раза выше контроля ( $p < 0,05$ ). Напротив, у детей с хроническим течением заболевания концентрация IgA и IgG нарастала в динамике, и к 45-му дню оказалась в 2,3 и 1,8 раза соответственно выше контрольных значений ( $p < 0,05$ ), а IgM - снизилась в 1,7 раза по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ).

Через 12 месяцев от момента появления клинических симптомов у пациентов с острым гломерулонефритом статистически значимых отклонений от уровня контроля не выявлено, в то время как у детей с последующим формированием хронического течения ГН сохранялась повышенная концентрация IgA и IgG.

### **Заключение**

В нашем исследовании дебют гломерулопатий независимо от дальнейшего их течения характеризовался снижением относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов и повышением уровня всех трех основных классов иммуноглобулинов - IgA, IgG, IgM.

В динамике при остром гломерулонефрите, начиная со второго месяца заболевания, регистрировалась постепенная нормализация показателей гуморального звена иммунитета, что свидетельствовало о снижении активности иммунного воспаления. В отличие от острого, при хроническом гломерулонефрите в периоде манифестации отмечаются более выраженные и стойкие в динамике иммунные нарушения, характеризующиеся гиперпродукцией IgA и IgG.

Исходя из полученных нами данных можно думать о наличии отличительных особенностей иммунопатологических механизмов, лежащих в основе формирования острого и хронического течения уже в начальном периоде заболевания и на протяжении первого года болезни. При этом в иммунопатогенезе гломерулонефрита взаимодействуют все звенья иммунного ответа. Немаловажное значение как в формировании местного воспаления, так и иммуновоспалительного процесса в организме в целом играет активация гуморального звена иммунитета с гиперпродукцией иммуноглобулинов.

Однако при остром ГН на втором месяце заболевания активируются механизмы контроля воспалительной реакции, что приводит к ограничению иммунопатологического процесса, восстановлению иммунных нарушений и купированию клинических проявлений в течение первого года от момента манифестации.

В отличие от острого гломерулонефрита, при хроническом течении ГН в динамике заболевания сохраняются признаки активации В-системы, гиперпродукция IgA и IgG. Вероятно, в данном случае нарушается соотношение механизмов регуляции активных иммунных реакций, процессов воспаления и репарации, что может являться патогенетической основой формирования хронического течения гломерулонефрита.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что характер течения гломерулонефрита определяется особенностями иммунных нарушений. В случае развития острого гломерулонефрита активность иммунного воспаления максимальна лишь в периоде клинического дебюта и купируется в течение первого года от момента манифестации. Иммунные нарушения в периоде манифестации при хроническом гломерулонефрите являются более стойкими, и активность воспаления сохраняется на высоком уровне в течение срока наблюдения.

### Список литературы

1. Андросова М.В. Свойства клинической значимости субклассов IgG / М.В. Андросова, М.А. Годков // Лаб. диагностика. – 2006. – № 5. – С. 12-18.
2. Батаева Е.П. Состояние гуморального иммунитета у детей при некоторой патологии почек // Забайкал. мед. вестн. – 2010. – № 1. – С. 3-5.
3. Венчиков А.И. Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии / А.И. Венчиков, В.А. Венчиков. – М. : Медицина, 1974. – 151 с.
4. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Клинико-лабораторные особенности гломерулопатий в детском возрасте // Врач-аспирант. – 2012. - № 4. - С. 76-84.

5. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Прогностические критерии хронизации гломерулопатий в детском возрасте // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 7. - С. 319-323.
6. Жизневская И.И. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2013. – № 1. – С. 62-66.
7. Кальметьева Л.Р. Клинико-лабораторные маркеры прогрессирования хронических гломерулонефритов у детей / Л.Р. Кальметьева, Р.М. Хайруллина, Т.А. Сираева // Мед. вестн. Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 392-397.
8. Клиническое значение некоторых антител и компонентов комплемента у детей с гломерулонефритом / И.А. Козыро, А.В. Сукало, Л.Б. Коростелева [и др.] // Мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 36-39.
9. Корякова Н.Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 58-62.
10. Показатели системного иммунитета у детей с острым и хроническим гломерулонефритом в разные периоды заболеваний / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, Е.Ю. Тарасова [и др.] // Вятский мед. вестн. – 2009. – № 2/4. – С. 66-68.